

④

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年9 月26 日 (26.09.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/074100 A1

(51) 国際特許分類: A23L 1/05, 1/054

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/02339

(22) 国際出願日: 2002 年3 月13 日 (13.03.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-077518 2001 年3 月19 日 (19.03.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO.,LTD.)  
[JP/JP]: 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目2番1号 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中村 亨 (NAKA-MURA, Tohru) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目2番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(74) 代理人: 北川 富造 (KITAGAWA, Tomizo); 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目2番1号 大正製薬株式会社 特許部 Tokyo (JP).

(54) Title: GEL COMPOSITION

(54) 発明の名称: ゲル組成物

(57) Abstract: A gel composition characterized by being obtained by incorporating a pullulan into a gel containing a polysaccharide as a gellant. The gel composition neither hardens nor undergoes precipitation through reaction with polyvalent cations, and is less apt to suffer water separation.

(57) 要約:

多糖類をゲル化剤とするゲルにプルランを配合することを特徴とするゲル組成物が開示されている。

本発明により、ゲルが硬くなったり、多価カチオンと反応して沈殿することがなく、離水がおきにくいゲル組成物を提供することができる。

WO 02/074100 A1

## 明細書

### ゲル組成物

#### 技術分野

本発明はゲル組成物に関する。詳しくは離水しにくく保存安定性に優れ、医薬品や医薬部外品、および食品に好適なゲル組成物に関する。

#### 背景技術

従来、ゲル組成物を調製するために、ゲル化剤としてゼラチン、カラギーナン、寒天、ペクチン、キサンタンガム、マンナン等の多糖類が汎用されている。

しかし、これらの多糖類の形成するゲル組成物は離水が生じ易く、商品としての価値が低下するばかりでなく、ゲル組成物中に有効成分を保持できないなどの問題があった。例えば、離水を防止する手段として、ポリアクリル酸を添加する方法（特開平 9-187233 号）やローカストビーンガムを添加する方法（フレグランスジャーナル 46, 64(1981)）が知られている。しかし、ポリアクリル酸はある種の塩基性の薬物と複合体を形成してその溶出を妨げたり、多価カチオンや多量の糖またはポリオール添加により沈殿するという問題があり、ローカストビーンガムの添加はカラギーナンをゲル化剤に用いた場合ゲルが硬くなり、内服用として使用する場合は、服用性が低下するという問題がある。この問題は嚥下能力の低下した老人にとって重要である。

本発明は上記観点から、ゲルが硬くなったり、多価カチオンと反応して沈殿したりすること無く、離水が起きにくいゲル組成物を提供することを課題とする。

#### 発明の開示

本発明者は上記課題を解決するため研究を重ねた結果、多糖類をゲル化

剤とするゲルにプルランを配合することにより、多価カチオンにより沈殿したり、ゲルが硬くなったりすることが無く、離水が防止されたゲル組成物が得られることを見出し本発明を完成させた。

すなわち、本発明は多糖類のゲル化剤とプルランを含有するゲル組成物で、本発明に用いる多糖類のゲル化剤はゲル化剤として通常用いられるものであれば、特に制限なく用いることができるが、カラギーナン、ゼラチン、寒天、ペクチン、キサンタンガム、マンナン等があげられる。これら多糖類を1種類、あるいは2種類以上組み合わせることも可能である。その中でカラギーナンが好ましく、このうち、 $\kappa$ カラギーナンおよび $\iota$ カラギーナンがさらに好ましい。

また、多糖類の配合量は、ゲル組成物全重量に対して通常0.3～5重量%であり、好ましくは0.5～3重量%、さらに好ましくは、1～3重量%である。ゲル化剤である多糖類とプルランの配合比は通常1:0.5～1:3が好ましく、1:1.5がより好ましい。プルランの配合比がこれより少ない場合は離水を防ぐことができず、反対に多い場合はやわらかくなって食感が悪くなる。本発明に用いるプルランとは、*Aureobasidium pullulans*を培養するとき、菌体外に生産される中性単純多糖で、 $\alpha$ -1,4結合による3個のグルコースよりなるマルトトリオースが $\alpha$ -1,6結合で繰り返し鎖状に結合した物であり、医薬品の結合剤やコーティング剤等として用いられている。このプルランは、通常用いられるものを、特に制限なく用いることができる。

本発明のゲル組成物は上記成分以外に、本発明の効果を損なわない範囲で通常医薬品、医薬部外品および食品に配合される成分を使用することができる。

この様な成分としては、薬効を示す有効成分、分散媒、甘味剤、安定化剤、防腐剤、pH調整剤、乳化剤、溶解補助剤、着色剤、芳香剤等が挙げられる。

薬効を示す有効成分としては、通常経口投与される医薬品の有効成分であれば特に制限されずに使用することができる。例えば、アセトアミノフ

エン、イブプロフェン、ロキソプロフェンおよびその塩、塩酸ブロムヘキシシン、グアイフェネシン、グアヤコールスルホン酸塩およびその誘導体、塩化リゾチーム、リン酸ジヒドロコデイン、ノスカピン、デキストロメトर्फアンおよびその塩、塩酸メチルエフェドリン、プソイドエフェドリン及びその塩、マレイン酸カルビノキサミン、カフェイン、アスコルビン酸、ビタミンB群およびその誘導体、ピコスルファートナトリウム、ジクロフェナックナトリウム、オキサプロジン、ソファルコン、ドンペリドン、ファモチジン、シメチジン、酪酸リボフラビン、テルフェナジン、タウリン、アミラーゼ、葛根湯エキス、メトキシフェナミンおよびその塩、キキョウエキス、カンゾウエキス、バンコマイシン、シクロスポリン、塩酸ロペラミド、スポコラミンおよびその塩、塩酸メクリジン、マレイン酸クロルフェニラミン、エテンザミド、塩酸フェニルプロパノールアミン、コレスチラミン、塩酸フェニレフリン、ブロムワレリル尿素、ベラドンナ総アルカロイド、制酸剤、健胃生薬、塩酸ジサイクロミン、ゴシュユ流エキス、ケイヒエキス、ウイキョウエキス、ウヤクエキス、ブロメライン、カルバゾクロム、ユビデカレノン、ポリエンホスファチジルコリン、ソイステロール、ヘプロニカート、酢酸トコフェロール、ゴオウ等である。

分散媒としては、通常医薬品、医薬部外品および食品に用いられる分散媒、例えば、水、アルコール、プロピレングリコール、グリセリンおよびこれらの混合液が挙げられる。

甘味剤としては、通常ゲル組成物に用いられる甘味剤、例えば、砂糖、D-ソルビトール、トレハロース、キシリトール、D-マンニトール、マルチトール、ステビオシド、サッカリンナトリウム等が挙げられる。

安定化剤としては、通常医薬品、医薬部外品および食品に用いられる安定化剤、例えばEDTA-2Na、BHT、亜硫酸ナトリウム、エリソルビン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、没食子酸プロピル等が挙げられる。

防腐剤としては、通常医薬品、医薬部外品および食品に用いられる防腐剤、例えば、安息香酸およびその塩、ソルビン酸およびその塩、パラベン

類、デヒドロ酢酸等が挙げられる。

pH調整剤としては、通常医薬品、医薬部外品および食品に用いられるpH調整剤、例えば、クエン酸およびその塩、酒石酸およびその塩、塩酸、水酸化ナトリウム、アンモニア水、炭酸ナトリウム、乳酸およびその塩、リン酸およびその塩、リンゴ酸およびその塩、グリシン等が挙げられる。

乳化剤としては、通常医薬品、医薬部外品および食品に用いられる乳化剤、例えばポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、蔗糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマー、ソルビタン脂肪酸エステル等が挙げられる。

溶解補助剤としては、通常医薬品、医薬部外品および食品に用いられる溶解補助剤、例えば、ポリエチレングリコール、食用油、脂肪酸トリグリセリド等が挙げられる。

芳香剤としては、通常医薬品、医薬部外品および食品に用いられる芳香剤、例えば、メントール類および各種フレーバー、また精油等が挙げられる。

次に、本発明のゲル組成物を調製する方法であるが、従来公知のゲル調整方法と類似の方法で調製することが可能である。すなわち、上記配合成分のうち、その配合量と使用する分散媒に対する溶解度から考察して溶解するものを予め、加温などの適当な方法で適量の分散媒に溶解し、次に多糖類のゲル化剤およびプルランを加え均一に分散した後、加熱して溶解させる。また添加する成分のうち高温に曝すのが好ましくない物については、ゲル化点より高い適当な温度に冷却した後、この成分を分散または溶解し、最後にこの液体を適当な容器に充填し、通常、常温で1～2時間冷却することにより本発明のゲル組成物が得られる。

#### 図面の簡単な説明

図1は実施例1ないし3、および比較例1、2で作成したゲル組成物の離水率を示した図である。

図2実施例1ないし3、および比較例1、2で作成したゲル組成物のゲル強度を示した図である。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例、比較例、試験例を挙げて本発明を詳細に説明する。

#### 実施例1

ピコスルファートナトリウム0.03g、クエン酸ナトリウム0.1g、プロピルパラベン0.01g、ブチルパラベン0.0067g、安息香酸ナトリウム0.3g、ソルビトール56.5g、グリセリン16.5gを精製水20gに加え、50～70℃に加温して溶解した。

これに、 $\kappa$ -カラギーナン0.57g、 $\iota$ -カラギーナン0.57gとプルラン1gを混合した粉体を加え、十分分散した後70～80℃に加熱して溶解し、さらにクエン酸を適量加えてpH5に調整した後、所定の容器に充填し、30℃以下に冷却成形固化して目的の内服ゲルを得た。

#### 実施例2～4及び比較例1～2

表1に示す成分について実施例1と同様の方法で内服ゲルを調製した。

#### 実施例5

ピコスルファートナトリウム0.03g、クエン酸ナトリウム0.1g、プロピルパラベン0.01g、ブチルパラベン0.0067g、安息香酸ナトリウム0.3g、グリセリン15gを精製水20gに加え、50～70℃に加温して溶解した。

これに、 $\kappa$ -カラギーナン0.57g、 $\iota$ -カラギーナン0.57g、プルラン1gと砂糖20gを混合した粉体を加え、十分分散した後70～80℃に加熱して溶解し、さらにクエン酸を適量加えてpH5に調整した後、所定の容器に充填し、30℃以下に冷却成形固化して目的の内服ゲルを得た。

## 実施例 6

実施例 5 と同様の方法で調製した。

表1. 成分表

	比較例1	比較例2	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6
ピコスルファートナトリウム	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
カラギーナン(κ)	0.57	0.57	0.57	0.57	0.57	0.82	0.84	0.75
カラギーナン(ι)	0.57	0.57	0.57	0.57	0.57	0.82	0.84	0.75
ローカストビーンガム		0.12						
プルラン	-		1	2	3	2	2	2
プロピルパラベン	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ブチルパラベン	0.0067	0.0067	0.0067	0.0067	0.0067	0.0067	0.0067	0.0067
クエン酸Na	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
安息香酸Na	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
クエン酸	適量(pH5)	適量(pH5)	適量(pH5)	適量(pH5)	適量(pH5)	適量(pH5)	適量(pH5)	適量(pH5)
D-ソルビトール	56.5	56.5	56.5	56.5	56.5	55		
砂糖							20	
トレハロース								30
グリセリン	16.5	16.5	16.5	16.5	16.5		15	15
精製水	全100	全100	全100	全100	全100	全100	全100	全100

## 試験例

(試験方法：離水の測定方法)

渡辺らの測定方法を参照した(日本調理科学会誌28, (2) 84~90(1995))。調製したゲルを25℃の高温槽に1日保存した後、容器に入ったままの重量を測定し、これをW1とする。次にゲルを容器から取り出しすばやくゲル表面と容器内壁に付着している離水した液体を紙で拭き取る。ついでこのゲルの重量を測定しこれをW2とする。更にこれを先の容器に戻して重量を測定しこれをW3として、以下の式により算出されたものを離水率とした。

$$\text{離水率 (wt\%)} = 100 \times (W1 - W3) / (W1 + W2 - W3)$$

(試験方法：ゲル強度)

内径30mm、深さ25mmの円筒形の容器に充填して調製したゲルを25℃に1日保存した後、このゲルを、直径5mmの円筒形プランジャー

で毎分 2 c m の速度で圧縮し、ゲルが破断した時の応力をレオメータ (FUDO RHEO METER RT-2100NJ-CW (RHEOTECH)) により測定し、ゲル強度とした。

(試験結果)

実施例 1 ないし 3 の離水率と比較例 1、2 の離水率を表 2 及び図 1 に、ゲル強度を表 2 及び図 2 に示した。比較例 1 は、利水率が大きくなる。また、比較例 2 は利水率は低いものの、ゲルが硬くなってしまふ。これに対し、実施例 1 ないし 3 は、ゲルも硬くならず著しく離水が抑制された。

表2. 試験例

	比較例1	実施例1	実施例2	実施例3	比較例2
ゲル強度(g/cm <sup>2</sup> )	155	159	182	164	214
	比較例1	実施例1	実施例2	実施例3	比較例2
離水率(%)	1.4136	0.6462	0.607	0.5295	0.7126

産業上の利用可能性

上記方法により得られたゲル組成物は、多価カチオンにより沈殿したり、ゲルが硬くなったりすることがなく、離水が防止されたゲル組成物を得ることが出来る。



## 請求の範囲

1. 多糖類のゲル化剤およびプルランを含有することを特徴とするゲル組成物。
2. 多糖類のゲル化剤がカラギーナンである請求の範囲第1項記載のゲル組成物。
3. カラギーナンがκカラギーナンおよびιカラギーナンから選ばれる1種または2種である請求の範囲第2項記載のゲル組成物。
4. 多糖類のゲル化剤とプルランの配合比が多糖類のゲル化剤1に対しプルランが1～3である請求の範囲第1項ないし第3項記載のゲル組成物

図1. 調製1日後の離水率

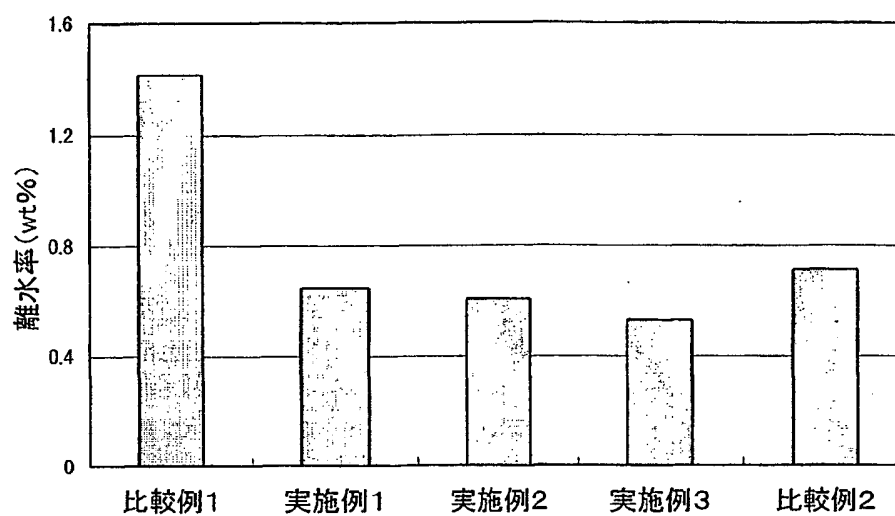
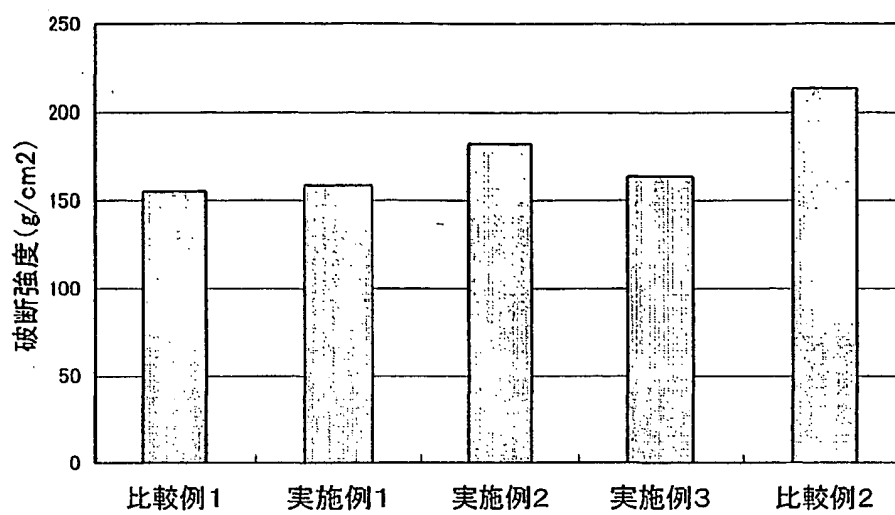


図2. ゲル強度



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02339

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>7</sup> A23L1/05, A23L1/054

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A23L1/05, A23L1/054

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
WPI(DIALOG), FOODLINE(DIALOG), Food Sci.&Tech.Abs(DIALOG),  
Shoku-net, JICST FILE(JOIS) (in Japanese)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2-263887 A (Takenori KATO), 26 October, 1990 (26.10.90), (Family: none) Claims	<u>1</u> 1-4
Y	EP 271131 A2 (Unilever NV), 13 June, 1988 (13.06.88), & JP 63-291545 A Page 2, lines 5 to 10; page 19, example 2	1-4
A	Yoshihide OZAKI, Pullulan no Bussei to Yoto, Japan Food Science, 1994, Vol.33, No.5, pages 68 to 74	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing  
date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means  
"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
04 June, 2002 (04.06.02)

Date of mailing of the international search report  
25 June, 2002 (25.06.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. A23L1/05, A23L1/054		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. A23L1/05, A23L1/054		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) WPI(DIALOG), FOODLINE(DIALOG), Food Sci. & Tech. Abs(DIALOG), 食ネット, JICSTファイル(JOIS)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 2-263887 A (加藤武憲) 1990. 10. 26 (ファミリーなし) 特許請求の範囲参照	1 1-4
Y	EP 271131 A2 (Unilever NV) 1988. 06. 13 & JP 63-291545 A 第2頁第5～10行目、第19頁Example2参照	1-4
A	尾崎善英、ブルランの物性と用途、ジャパンフードサイエンス 1994, Vol. 33, No. 5, pages 68-74	1-4
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 04. 06. 02	国際調査報告の発送日 25.06.02	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 坂崎 恵美子 電話番号 03-3581-1101 内線 3488	4B 3037 印

THIS PAGE BLANK (USPTO)